Original Article: *Pediatric Endocrinology Reviews(PER)*. Volume 8, No.2 & Supplement 1, 2010
Editor-in-Chief: Zvi Laron, MD, PhD(Hon)
Associate Editor: Mitchell E. Geffner, MD
Associate Editor for Japan and Pacific Area: Tanaka Toshiaki, MD
(*PER* published by: Y.S. MEDICAL MEDIA Ltd.)

PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY REVIEWS

抄訳シリーズ

NO.30

CONTENTS

1 **SHOX遺伝子半量不全に起因する低身長：診断・治療アップデート**
Mariana F. A. Funari, MD, Mirian Y. Nishi, MD, Ivo J. P. Arnhold, MD, Berenice B. Mendonca, MD, Alexander A. L. Jorge, MD
浜松医科大学小児科　緒方 勤

2 **Silver-Russell症候群におけるジェネティックおよびエピジェネティックな知見**
Matthias Begemann, MSc, Sabrina Spengler, MSc, Carmen Schröder, MD, Ulrike Kordaß, MD, Gerhard Binder, MD, Thomas Eggermann, PhD, MSc
国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部　鏡 雅代

3 **思春期のクラインフェルター症候群における妊孕性の保持**
Vincenzo De Sanctis, MD, Sara Ciccone, MD
国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科　内木 康博

今号の概要

"*PER*" Volume 8, No.2 & Supplement 1より，①SHOX遺伝子半量不全による低身長症の診断と成長ホルモン治療の効果，②Silver-Russell症候群の成因別頻度と成因別臨床症状，および遺伝カウンセリング，③不妊と思われていたクラインフェルター症候群の妊孕性，についてのレビューを紹介します。

総監修：たなか成長クリニック院長　田中 敏章

JCR 日本ケミカルリサーチ株式会社

1 *SHOX*遺伝子半量不全に起因する低身長：診断・治療アップデート

Short stature Caused by Isolated *SHOX* Gene Haploinsufficiency: Update on the Diagnosis and Treatment

Mariana F. A. Funari, MD[1], Mirian Y. Nishi, MD[1], Ivo J. P. Arnhold, MD[1], Berenice B. Mendonca, MD[1], Alexander A. L. Jorge, MD[1,2]

緒方 勤　浜松医科大学小児科

はじめに

低身長は患者が内分泌医師に紹介される理由の中で最も多いものの1つである。低身長の多くは原因不明であり，身長の伸びに不利な多くの遺伝・環境因子の影響によると推測される。しかし，低身長は単一遺伝子疾患としても発症し，その中で*SHOX*半量不全(染色体異常を伴わないタイプ)は，最多のものとなっている。

*SHOX*遺伝子は，約2.6 Mbから成る性染色体短腕擬常染色体領域に位置する。この領域の遺伝子はX-Y相同でX染色体不活化を受けないため，男女ともに2コピーの活性型として存在する。そして，*SHOX*遺伝子コピー数が1個になった時(*SHOX*半量不全)，優性表現として低身長やLeri-Weill dyschondrosteosis(LWD)が出現する。なお，*SHOX*遺伝子のヌリソミー状態はLanger mesomelic dysplasiaを，過剰状態は高身長を招く。

Leri-Weill Dyschondrosteosis(LWD)

LWDは，不均衡型低身長，中肢骨短縮，前腕のMadelung変形を特徴とし，優性遺伝する骨異形成疾患である。LWD患者の50～90%において*SHOX*遺伝子異常が同定されている。低身長の程度は同一家系内でもさまざまである。患者の身長は通常−2～−3 SDである。体の不均衡はLWDの重要な特徴であるが，理学的検査では必ずしも明らかな特徴を示さない。このため，著者らの施設では座高SDSと身長SDSの比を用いている(**図1**)。座高SDS／身長SDSが2を超える不均衡型低身長は，正常身長の患者やMadelung変形のない患者にも認めることができる。

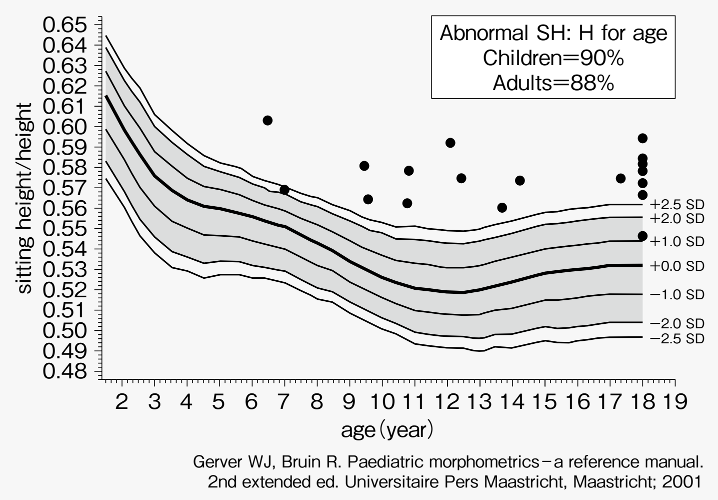

図1. *SHOX*半量不全を有する18例の女児における座高SDS／身長SDS

明らかな不均衡型低身長がみられる。同様の結果は男児の患者でも認められる。

不均衡型低身長やMadelung変形は女性においてより重度で，通常は，思春期に顕在化する。これは，骨成熟に対するエストロゲンの影響であると考えられる。小児期に正常身長であっても，思春期において急速な骨年齢の進行がもたらす身長抑制により低身長が生じ得る。興味深いことに，ターナー症候群患者は*SHOX*半量不全を有するにもかかわらず，不均衡型低身長やMadelung変形をさほど呈さない。これは，ターナー症候群における性腺機能不全によると考えられる。また，X染色体上の別の遺伝子の関与も否定はできない。

特発性低身長(ISS)

*SHOX*変異は，ISS患者の2～15%で同定されている。こうした検出率のばらつきには患者選択法が関与していると考えられる。不均衡型低身長の有無を考慮しない研究では，SHOX変異の検出率は2.2%であったとされる一方で，座高SDS／身長SDSが2を超える者(不均衡型低身長の有無を考慮)という基準を患者選択に用いた別の研究では，検出率は3.2%から22%に増加したとされている。

*SHOX*欠失

*SHOX*は欠失が生じやすい反復配列に富む領域に存在し，このため欠失は*SHOX*半量不

[1]Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratorio de Hormonios e Genetica Molecular LIM/42, Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brazil, [2]Unidade de Endocrinologia-Genetica — LIM/25, Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brazil

全の約2/3を占める。その多くは*SHOX*全域あるいは擬常染色体領域の大きな欠失であるが，*SHOX*の3' 領域に存在する調節領域の欠失もみられる。*SHOX*欠失の検出方法には次のようなものがある。まず，通常のG-バンドによる核型分析や*SHOX*に対するFISH解析が挙げられる。

マイクロサテライト解析も有用であるが，コストがかかることや，両親のデータとの比較において必ずしも明確な判定とならないことに留意する必要がある。これらに比し，近年開発されたMLPA法は，簡便かつ遺伝子内の数個のエクソン欠失の同定も可能であるなど，極めて有用性が高い解析法である。さらに最近では，定量PCRも試みられている。

● *SHOX*点変異

*SHOX*点変異は*SHOX*半量不全の約1/3を占める。通常，欠失が否定された症例において直接塩基決定法が行われる。現在，202の疾患原因となる変異が報告され，p.Arg195Xが最多を占める。機能解析からは，DNA結合能の低下，ダイマー形成低下，核移行障害などが示されている。

● 治　療

*SHOX*半量不全が低身長やLWDを招く正確な病因は判然としないが，次のような治療が行われている。

まず，成長ホルモン(GH)は，*SHOX*半量不全を有するターナー症候群において有効であることから，ターナー症候群ではない*SHOX*半量不全においても試みられている。それによると，2年間のGH治療効果がターナー症候群と*SHOX*半量不全単独でほぼ匹敵すること，思春期前のGH治療(50 μg/kg/日)が有効であること，身長SDSが治療前の−3.3±0.2から，治療後には−2.1±0.2に改善し，2年間の治療で平均5.9cmの身長改善効果がみられたことが示されている。

ISSとLWDにおいてGH治療効果に差異はなく，4.7年間の治療では成人身長SDSが1.1±0.7改善していた。この効果は，ターナー症候群におけるGH治療効果と同等である。

さらに，上記のように*SHOX*半量不全患者は思春期前に比し，思春期とともに成長率が低下することが知られている。このため，GHと性腺抑制療法の併用治療も試みられている。著者らのデータによると，身長SDSはこの治療により0.6±0.4増加し，一方で無治療群では−1.2±0.4と低下した。

興味深いことに，同胞例においては無治療の男児が思春期とともに身長SDSが低下を示したのに対し，併用治療を受けた女児は，男児より0.9SD大きい身長増加を示した(**図2**)。これは併用治療の有効性を支持するデータである。なお，Madelung変形に対しては，外科的治療を受けた患者も存在する。

結論として，染色体異常のない*SHOX*半量不全は，低身長患者における鑑別診断の1つである。注意深い臨床的観察と分子遺伝学的解析で診断を確定することで，遺伝カウンセリングへの応用やGH治療などの適用が考えられる。

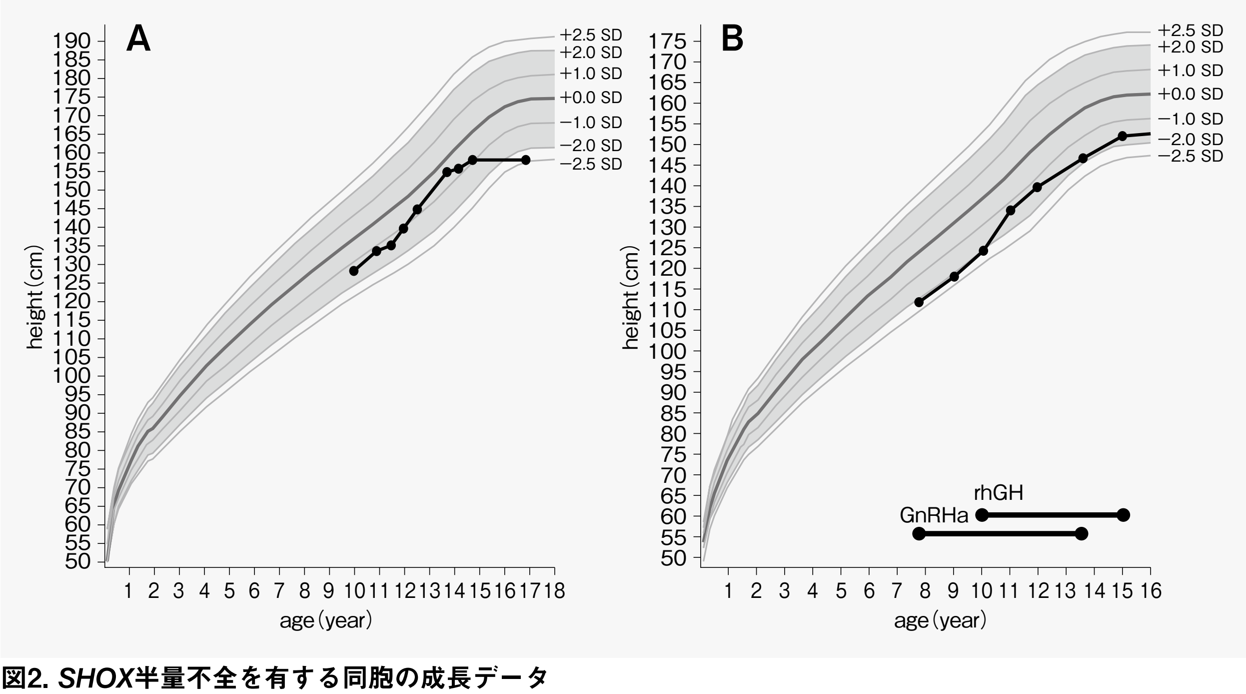

図2. *SHOX*半量不全を有する同胞の成長データ

A：男児は10歳時，身長−1.4 SDで，予測成人身長は176 cmであったが，無治療で経過観察したところ，次第に身長SDSは低下し，成人身長は156.7 cm(−2.5 SD)となった。
B：妹は8歳時，身長−2.0 SDで，予測成人身長は148cmであったが，成長ホルモンと性腺抑制療法の併用治療で，成人身長は152.8 cm(−1.6 SD)となった。

Silver-Russell症候群における ジェネティックおよび エピジェネティックな知見

Genetic and Epigenetic Findings in Silver-Russell Syndrome

Matthias Begemann, MSc[1], Sabrina Spengler, MSc[1], Carmen Schröder, MD[2], Ulrike Kordaß, MD[3], Gerhard Binder, MD[4], Thomas Eggermann, PhD, MSc[1]

鏡 雅代　国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部

● はじめに

親由来依存性に異なった発現をする遺伝子は100ほど同定されており，その発現には適切なインプリンティングパターンが必要である。これらの多くの遺伝子はヒトにおける分化，成長に関連しており，エピ変異によるエピジェネティック制御の障害が，しばしば成長障害を引き起こす。これは発生過程において，父性発現遺伝子が胎児の発育を促進し，母性発現遺伝子が胎児の発育を制限するという，父性発現遺伝子と母性発現遺伝子が反対の役割を果たすことに関連している。

分子レベルではインプリンティング遺伝子の発現調節にDNAのメチル化，mRNA翻訳後のヒストン修飾，クロマチン構造の変化，non-coding RNAなどの関与が報告されている。インプリンティング遺伝子の発現制御領域において，CpGアイランドのDNAのメチル化修飾が親由来によって異なっており，この領域のメチル化状態の検索が，異常なインプリンティングパターンを同定する最も良い方法である。

インプリンティング異常症はジェネティックな変化とエピジェネティックな変化により生じる。その発症原因は，片親性ダイソミー(UPD)，エピ変異，染色体構造異常，点変異などである。よく知られたインプリンティング異常症としては，Prader-Willi症候群(PWS)とAngelman 症候群(AS)がある。PWS/ASにおける最も多い原因は15番染色体q11-q13領域の欠失である。父親由来の欠失はPWSを，母親由来の欠失はASを引き起こす。15番染色体のUPDでは，父親性ダイソミー[UPD(15) pat]がPWSの，母親性ダイソミー[UPD(15) mat]がASの原因となる。

現在知られているインプリンティング異常症としては他に，新生児一過性糖尿病(TNDM, 6番染色体)，maternal UPD (14) syndrome [例UPD (14) mat/Temple syndrome]，paternal UPD (14) syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome(BWS, 11番染色体)，Silver-Russell syndrome(SRS，7番染色体，11番染色体)がある。

● SRS表現型

SRS(OMIM 180860)の特徴的所見は，子宮内胎児発育遅延，出生後の成長障害，相対的頭囲拡大である。SRSの成長障害は，摂食障害と非常に低いbody mass index (BMI)としばしば関連する。突出した前額，小さい顎，下向きの口角，耳の奇形を伴った特徴的な小さな逆三角形の顔を認め，50%以上に四肢と体の左右非対称が存在する。

● SRS, ７番染色体とUPD(7) mat

7番染色体母親性ダイソミー[UPD(7) mat]はSRSの4〜10%を占める。UPDは，ある染色体の両方のコピーが1人の親から伝わる現象と定義される。多くのUPD症例は，3倍体の接合子から発生する。3倍体の接合子は致死的であるが，3本のうち1本の染色体が消失するトリソミーレスキューにより，UPDが発生し生存が可能となる。

UPDは他のメカニズムよっても生じ，UPDやその形成過程は以下のように表現型に影響する。

1. トリソミーレスキューにより生じたUPDでは，UPDの細胞系列とトリソミーの細胞系列がモザイクで存在し，表現型に影響を与える。
2. UPDには，片方の親に由来する2本の相同染色体から成るヘテロダイソミーと，1本の染色体の重複による2本の同一コピーから成るアイソダイソミーがある。後者の場合，劣性変異のホモ接合性が考慮される。
3. UPD(7) matでは，表現型に最も関与すると考えられるものとして7番染色体上のインプリティング遺伝子の発現異常が挙げられ，父性発現遺伝子の発現消失，または母性発現遺伝子の発現増加が考えられる。

SRSの責任領域として染色体の2カ所が注目されている。7p11.2-p13にはインプリンティング遺伝子の*GRB10*がある。マウスを用いたいくつかの研究により，*Grb10*/*GRB10*は成長において必須であることから，*GRB10*はSRSの重要な候補遺伝子であることが示されたが，SRS

[1]Institute of Human Genetics, RWTH Aachen, Germany, [2]Children's Hospital, University of Greifswald, Germany, [3]Institute of Human Genetics, University of Greifswald, Germany, [4]Children's Hospital, University of Tübingen, Germany

患者における*GRB10*の異常なメチル化や点変異は同定されていない。加えて，7番染色体長腕にも候補領域があり，*PEG1/MEST*，*CPA4*，*COPG2*といったインプリンティング遺伝子が存在するが，患者解析において変異は同定されていない。以上より，7番染色体のSRS発症への関与は明らかであるが，その責任領域は現在のところ不明である。

● SRSと11番染色体p15

11p15領域は2カ所のインプリンティング調節領域(ICR1, ICR2)を持ち，テロメア側のICR1は*H19*と*IGF2*の発現を制御し，セントロメア側のICR2は*KCNQ1/KCNQ1OT1*と*CDKN1C*(*p57, Kip2*)の発現を制御する。最大約44%のSRSにおいてICR1の低メチル化が血液で認められる。ICR1低メチル化症例の多くはエピ変異としてモザイクを示す。ICR1内にある7カ所のCTCF-結合部位のメチル化は，親由来により異なったクロマチン構造をもたらす。CTCFタンパクが母親由来アレルに結合するとインスレーターとして働き，*H19*の発現が誘導されるが*IGF2*は発現しない。一方，父親由来アレルにおいてはメチル化を受けているので，CTCFタンパクが結合できず，父性発現遺伝子である*IGF2*が発現する。*H19*と*IGF2*は同じプロモーターによって制御されているので，CTCFタンパク結合やクロマチン構造の変化によって相互に発現する。

SRS患者の線維芽細胞において*IGF2*の発現は低下しているが，血清の*IGF2*レベルは正常である。これは，出生後の*IGF2*の主たる産生臓器である肝臓から，両親性に発現している*IGF2*のアイソフォームを測定しているためと考えられる。

● SRSにおける遺伝子型と表現型

これまでの報告では，11p15のエピ変異例はUPD(7) matに比べて左右非対称をより多く認め，典型的なSRS臨床像を示すことが明らかとなっている(**表1**)。

● SRSにおける遺伝子解析と遺伝カウンセリング

SRSの臨床診断がなされた患者のうち，遺伝子解析で11p15のICR1の低メチル化やUPD(7) matが同定されるのは50%以下である。UPD(7) matは染色体不分離の後トリソミーレスキューが生じることにより成立するが，この場合の再発率は上昇しない。

SRSで最も多い病因は11p15の低メチル化である。11p15領域のメチル化解析にはいくつかの方法があるが，methylation specific multiplex ligation dependent probe amplification(MS-MLPA)法はコピー数の変化と，11p15領域のメチル化の異常をともに同定できる利点がある。UPDの確認は11p15領域のマイクロサテライトマーカー解析においてのみ可能である。

近年，SRS患者において11p15のメチル化異常とは別に，他の複数のインプリンティング領域で低メチル化を認める症例が報告されており，その割合は最大7%である。これらの患者と11p15のみの低メチル化によるSRS患者との表現型に違いは認められない。11p15のエピ変異，およびUPD(7) matが否定された後は，分子学的核型分析が染色体不均衡の同定に役立つ。これまでの報告から，SRS患者における染色体異常は1%以下と予想される。遺伝カウンセリングにあたり，ICR1の低メチル化またはUPD(7)

表1. SRSにおける発症病因別臨床徴候の違い

	総SRS症例（143例）	UPD（7）mat	ICR1低メチル化	特発性（388例）
臨床像				
相対的頭囲拡大	64%	92%	91%（59例）	68.4%
筋緊張低下	45%	69.2%（13例）	－	45%
左右非対称	51%	60%（30例）	77%（57例）	53.1%
第5指屈曲	68%	82%（34例）	78%（40例）	69.9%
甲高い声	22%			
発達遅延	37%	43%（39例）	20.5%（31例）	32.2%
頭蓋顔面の特徴				
三角形の顔貌	79%	97%（34例）	76%（59例）	78.4%
前額突出		68%	88%（34例）	72.4%
下向きの口角	46%	50%（22例）	55%（ 9例）	57.3%
小顎		73%（15例）	55%（ 9例）	44%
耳の奇形	53%	78.6%（14例）		40.3%
歯の奇形	28%	64%（14例）	0%（ 7例）	28%

【参考文献】

- Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Méhes K, Hamel BC, Otten BJ. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 583-587.
- Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-N, Azzi S, Rousseau A, Perin L, Houang M, Steunou V, Esteva B, Thibaud N, Demay MCR, Danton F, Petriczko E, Bertrand AM, Heinrichs C, Carel JC, Loeuille G-A, Pinto G, Jacquemont ML, Gicquel C, Cabrol S, Le Bouc Y. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3148-3154.

表2. SRSの病因別頻度

遺伝学的病因	SRSにおける頻度
11p15: ICR1低メチル化 （他の領域の低メチル化を伴う患者）	～44.6% （ICR1低メチル化症例の7%）
UPD（7）mat	＞4.5%
母親由来アレルの11p15重複	1～2%
UPD（11）mat	10例に満たない
それ以外の染色体異常	～1%

3 思春期のクラインフェルター症候群における妊孕性の保持

Fertility Preservation in Adolescents with Klinefelter's Syndrome

Vincenzo De Sanctis, MD[1], Sara Ciccone, MD[2]

内木 康博　国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科

はじめに

クラインフェルター症候群(KS)は，正常男性核型の46,XYよりX染色体が少なくとも1つ多い染色体異常の群として表記される。最も頻度の高い核型は47,XXY(80%)だが，モザイクなどのいくつかの亜型が報告されている。KSの発症頻度は男性約660人に1人で，これは精子形成や男性ホルモン産生に影響を与える原発性精巣機能低下の中で最も頻度が高く，青年や思春期以降に高ゴナドトロピン性性腺機能低下症や女性化乳房を伴う小さい精巣を特徴とする。

思春期前のKS患者では胚細胞は減少しているが精細管は保たれているのに対し，成人KS患者の精巣では広く線維化して，精細管は硝子化し，精子形成部位がほとんど残存していない。精細管の硝子化を引き起こすメカニズムはわかっていないが，この過程は思春期の時期に劇的に加速する。

近年の細胞質内精子注入法(ICSI)の開発で，精子の質が非常に悪い場合でも妊孕性が得られる可能性が出てきたことから，KS患者が自分自身の子どもを得られる可能性が出てきた。KSにおける妊孕性の保持と思春期の管理に関して解説する。

精巣機能

KSは通常，精巣異形成疾患に分類される。健康な少年の思春期における精巣の成長は主に胚細胞の分裂によるものであるが，KSを有する男児では思春期の始まりにおいて胚細胞は固まって退化しており，それに付随してセルトリ細胞が組織的にも機能的にも変化し，乏精子症や無精子症，インヒビンB値低下，そして血中FSH値上昇を招く。

思春期はほぼ正常時期に開始し，精巣は初め6mLまで成長するが，その後は4mL未満の病的なサイズまで縮小する。さらに，精巣は精細管の線維化のため正常より硬くなるが，精巣変性のメカニズムは不明である。しかし，過剰なX染色体上にある遺伝子の発現増加や，セルトリ細胞とライディッヒ細胞のアポトーシス活性の異常，細胞内のホルモンバランスの異常，精母細胞の欠損という，4つのメカニズムが可能性として考えられている。

内分泌学的には，思春期前のKS男児では正常コントロールと比べて卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体ホルモン(LH)の値に差はなかった。出生後の「ミニ思春期」と呼ばれるゴナドトロピンによる一過性の精巣活性化の時期に，ライディッヒ細胞の軽度の機能不全があり，その後は生涯にわたって軽度～中程度の性腺機能不全が持続すると報告する研究もある。12～14歳までに著しくFSH値とLH値が上昇することはしばしば認められている。

他の遺伝性疾患とは異なり，すべての胚細胞とセルトリ細胞が消失してしまうため，インヒビンB値と抗ミューラー管ホルモン(AMH)値が正常～感度以下まで低下する。血中エストラジオール(E_2)値は思春期早期から上昇し，女性化乳房の有無にかかわらず高値を保つ。上昇したE_2は精母細胞の分裂に悪影響を及ぼすため，思春期KS患者にアロマターゼ阻害剤を用いて血中E_2値を低下させる研究が行われている。

妊孕性

KSを有する男性では，97%と高頻度に無精子症が存在するため，10年前まで彼らのほとんどは不妊と考えられていた。今日，KSの精巣機能の理解が進むにつれて，顕微鏡手術による体外受精により50%のKS男性で子どもを持つことが可能である。

Wikstromら[1)]は，10.1～14歳までのKS男児で生検を行ったところ，50%(14人中7人)が胚細胞を持っていたことから，妊孕性の障害は進行した結果であるとした。それゆえ，小児科医は患者の親と患者(成熟度に応じた適切な方法で)に，将来の妊孕性を保持する可能性があることを伝える必要があるが，保持の対象となるか否かは，小児科医，妊孕性の専門家，倫理学者を含む専門家のチームによって評価すべきである。

精巣の組織の凍結保存，胚細胞の凍結保存，自己移植を含むアプローチは全てまだ実験段階である。思春期のKSの妊孕性を保持するために唯一確立されたオプションは精子の凍結保存であるが，精子を採取するにあたって，

[1]Department of Reproduction and Growth Pediatric and Adolescent Unit, Arcispedale St. Anna, Ferrara, Italy, [2]General Practitioner, Ferrara, Italy

まだ射精していない思春期の患者にとって，陰茎への振動刺激や前立腺刺激による勃起や射精そして外科的摘出などの他のオプションに比べ，早朝尿の中から精子を探す方がより侵襲性の低いアプローチである。精液尿は11歳の少年で1～2%，12～13歳では15～37%で認められ，14歳では24～69%にもなる。

少なくとも不妊男性においては，精子の凍結保存と解凍とが精子のDNAに損傷を来すというデータはあるが，保存期間が長くなると損傷が増えることを示唆するデータはない。Horneら[2)]は，癌治療の前に凍結保存した精子を21年後精子注入(ICSI)で使うことに成功したことを発表した。もし患者が比較的若くしてすでに無精子症になっていた場合，精巣内精子摘出(TESE)は有効な治療法であるが，TESEとICSIとの併用療法の成功率は40～70%とまだ幅がある。TESEは侵襲的であり，また文献にデータがあまりないことから，急を要しない若年患者では注意深くカウンセリングを行ってからcryoTESEを決定すべきである。

凍結後の精子の生存率の予測因子としては，精巣容量，LH値，FSH値，インヒビンB値，AMH値はいずれも不適切である。唯一，患者の年齢(若年)が予測因子となり，精子の凍結保存が潜在的に重要なものとなることが示される。よって，KSの診断が遅くなることが最大の問題である。実際に，出生後診断されるのは25%だけで，思春期前に診断されるのは10%以下である。診断が遅れる理由はよくわかっていないが，KSの表現型の多様性が原因の1つと考えられる。KSを有する少年は，思春期前は平均より若干背が高い程度で，正常に成長し，思春期も同年齢と同じように始まる。また，TESEは精巣血腫や陰嚢水腫，血中テストステロン値の低下などの有害事象を起こし得る侵襲的な手技である。MicroTESEはより侵襲性の低い手技であるがテストステロン産生障害は変わらない。

男性がKSを有するカップルでICSIが成功し，60人以上の子どもが出生している。KS患者の胚では性染色体異常や常染色体異常が有意に増加するため，ICSIでは基本的に移植前の胚に第一および第二極体の生検と卵割期の割球の生検を行う。これにより選択的な妊娠中絶を避けることができる。

結　論

KS患者に対する治療および補助的なケアは大きく進歩している。KS患者，特に思春期の患者は自身の健康と妊孕性についてのカウンセリングを必要としていると考えられる。小児および思春期の癌患者や慢性疾患患者についての妊孕性に関する推奨はいくつか発表されているものの，KS患者についてのものはほとんどない。よってKS患者についてのガイドラインがあれば，彼らのより良い管理に役に立つであろう。

表に，我々が思春期のKS患者やその家族にカウンセリングを行う際の実践的なアプローチを示した。思春期および若年者にとって妊孕性を保持する実施可能な手技は限られている。確立された方法は精子の凍結保存であるが，これはマスターベーションによって精子を採取できるほどに成熟した患者に限られる。若年男性で精子が採取できない場合は，2～3日かけて尿中の精子を探すことを考慮する。成人では射精後最大4～5時間に採取した尿中に動いている精子が見つかることもある。

思春期の患者を扱う医師は，コミュニケーションと生殖の過程に長けていなければならない。もしコミュニケーションがうまく行かなければ，医学的なアプローチが患者とその家族に精神的なダメージを与えてしまう可能性がある。また，タナー分類だけではなく，患者が夢精するほど成熟しているか，マスターベーションをしているかも重要であるため，妊孕性保持に関する実際の臨床のデータはほとんどない。

結論として，補助生殖医療の急速な進歩で，精子や性腺の凍結保存によって若年KS患者にも妊孕性を保持できる可能性が出てきた。未解決の医学的，倫理的なジレンマは多数あるが，こういった進歩は異なる分野の専門家らにとって新しい挑戦である。

引用文献

1) Wikstrom AM, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2263-2270

表. 思春期クラインフェルター症候群患者に対する妊孕性に関する実践的アプローチ

思春期の患者本人にどのように打ち明けるか，また意思決定の過程にいかに本人を関与させるかについて，両親と医師が一緒に話し合う。
思春期児をケアする医師は，児の置かれた状況，そしてそれが及ぼす家庭生活への影響について先入観や思い込みを持たず，オープンに誠意を持って話し合う。
医学的や倫理的な理解にとどまらず，心理的，文化的，宗教的な配慮を欠かさずカウンセリングを行う。
最初の診察では，妊孕性に影響するような陰嚢の異常を除外するために，生殖器の注意深い診察を行う。
妊孕性を保持するための精子凍結保存は，精子の保存とその後の使用という2つの部分から成る予防的な過程であるため，思春期の患者がその手技と根拠を十分に理解できた時に，同意もしくは否定することができる。
その他の生殖に関する事柄は，思春期の患者が十分に成熟し理解できるようになってから話す。
思春期の患者と生殖に関係する事柄について話し合う場合，性交時のコンドーム使用や性行為感染症など，性的健康についても教える。
精子凍結保存に最も良い時期を決定するための，広く認識され受け入れられているマーカーはないことを医師は理解する。
両親と未成年のKS患者には，特定の補助生殖医療を現実的なこととして伝える。また，家族をなすためには養子をもらうオプションも検討する。

医療機器承認番号 21700BZZ00479000
機械器具 74　医薬品注入器
管理医療機器　非静注インフュージョンポンプ
JMDN コード 70394000

成長ホルモン製剤グロウジェクトBC注射用8mg 専用注入器

グロウジェクター®

Growjector®

※操作方法・使用方法、禁忌・禁止を含む使用上の注意等は
取扱説明書・添付文書をご参照ください。

製造販売元
パナソニック ヘルスケア株式会社
〒791-0395 愛媛県東温市南方2131 番地1

販売元（資料請求先）
日本ケミカルリサーチ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号

2010.12作成

医療機器認証番号 219AFBZX00104000
機械器具 74 医薬品注入器
管理医療機器 医薬品ペン型注入器
JMDNコード 70391000

グロウジェクトBC注射用8mg専用注入器

BD ペンジェクター™ 3

「操作方法又は使用方法」、「禁忌･禁止を含む使用上の注意」等は取扱説明書･添付文書をご参照ください。

販売元（資料請求先）
日本ケミカルリサーチ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

製造販売元
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

2010.4作成

OT 000-0 0000
KO 12 MED

発 行　**株式会社 メディアート**
〒102-0074　東京都千代田区九段南4-2-15

©MediArt, Ltd. 2011